

Czy można zapobiec rozwojowi powikłań o charakterze makroangiopatii? Co nowego opublikowano na ten temat w 2008 roku?

Władysław Grzeszczak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Cukrzyca jest definiowana jako grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się występowaniem hiperglikemii. Hiperglikemia to wynik zaburzeń wydzielania insuliny, działania insuliny lub też współistnienia obu tych zaburzeń (każdego z nich o różnym stopniu nasilenia). Występująca u chorych na cukrzycę między innymi hiperglikemia prowadzi do uszkodzenia czynności śródbłonka naczyń, a przez to — do rozwoju uszkodzenia zarówno małych, jak i dużych naczyń krwionośnych. Hiperglikemia i inne zaburzenia metaboliczne prowadzą do rozwoju zaburzeń czynności oraz niewydolności wielu narządów. Rozwijające się późne powikłania cukrzycy powodują pogorszenie jakości życia oraz istotne skrócenie czasu przeżycia chorych. Cukrzyca to plaga początku XXI wieku.

W przedstawionym opracowaniu autor podsumował najnowszą wiedzę na temat patogenezy i leczenia powikłań o charakterze makroangiopatii u chorych na cukrzycę.

Choroby Serca i Naczyń 2009, 6 (1), 19–25

Słowa kluczowe: cukrzyca, uszkodzenie naczyń, powikłania makroangiopatyczne

WSTĘP

Cukrzyca jest definiowana jako grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się występowaniem hiperglikemii. Hiperglikemia to efekt nieprawidłowego wydzielania insuliny, działania insuliny lub też współistnienia obu tych zaburzeń (każdego z nich o różnym stopniu nasilenia). Występująca u chorych na cukrzycę hiperglikemia prowadzi do uszkodzenia czynności śródbłonka naczyń, a przez to — do rozwoju uszkodzenia zarówno małych, jak

i dużych naczyń krwionośnych. Obecnie u chorych na cukrzycę hiperglikemia i inne zaburzenia metaboliczne prowadzą do rozwoju zaburzeń czynności oraz niewydolności wielu narządów. Rozwijające się późne powikłania cukrzycy pogarszają jakość życia oraz istotnie skracają czas przeżycia pacjentów.

Cukrzyca to plaga początku XXI wieku. Jeszcze 14 lat temu z jej powodu na świecie cierpiało 135 mln osób. Szacuje się, że do roku 2030 chorobą tą będzie dotkniętych już 366 mln osób [1].

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Władysław Grzeszczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze
tel.: 0 32 271 25 11, faks: 0 32 271 46 17
e-mail: wgrzeszczak@sum.edu.pl

PATOGENEZA

Zaburzenia czynności śródbłonka odgrywają kluczową rolę w rozwoju miażdżycy i mogą być jednym z kluczowych czynników w rozwoju choroby wieńcowej oraz

cukrzycy typu 2. W przeprowadzonych badaniach wykazano wpływ zaburzeń czynności śródbłonka na patogenezę insulinooporności. W wielu prospektywnych badaniach dowiedziono, że krążące biomarkery — selektyna C, czynnik von Willebranda (vWF, *von Willebrand's factor*) czy inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*) — są predyktorami cukrzycy. Doniesienia w tym względzie nie są jednoznaczne.

Przeprowadzono badania w celu odkrycia zależności między zaburzeniami czynności śródbłonka (określając stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1 [t-PA 1, *tissue plasminogen activator type 1*], vWF a rozwojem cukrzycy [2]. Ich autorzy starali się również określić znaczenie czynników zapalnych, adiponektyny, czynności wątroby i insulinooporności w modyfikacji czynności śródbłonka.

By uzyskać odpowiedź na postawione sobie pytania, autorzy przebadali 3562 mężczyzn (niechorujących na cukrzycę) w wieku 60–79 lat i obserwowali ich przez kolejnych 7 lat. W tym czasie cukrzyca rozwinęła się u 162 spośród badanych. Podwyższonemu stężeniu t-PA towarzyszył 3-krotny wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy, natomiast wzrostowi stężenia vWF — 24-procentowy wzrost ryzyka. Stwierdzono korelację między stężeniami tych biomarkerów i markerów stanu zapalnego (interleukiny 6 [IL-6, *interleukin 6*], białka C-reaktywnego [CRP, *C-reactive protein*] i gamma-glutamylotranspeptydazy [GGTP, *gamma-glutamyl transpeptidase*]). Korelacja ta była silniejsza między t-PA a pozostałymi parametrami. To badanie dostarczyło danych istotnych z punktu widzenia praktyki klinicznej.

Z przeprowadzonych badań wynika, że t-PA (nie vWF) jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2.

Nadciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 1. Rozwój późnych powikłań cukrzycy to efekt zaburzeń metabolicznych, ale zależy również od czynników genetycznych u dorosłych chorych na cukrzycę. Wykazano ponadto wpływ nadciśnienia na rozwój albuminurii.

Badania na temat związku między ciśnieniem tętniczym a ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u dzieci są jednak nieliczne. U około 30% dzieci i innych chorych na cukrzycę typu 1 w Polsce występuje nadciśnienie tętnicze. Wiele czynników wpływa na profil nadciśnienia u chorych na cukrzycę, między innymi: wiek, płeć, masa ciała, czas trwania cukrzycy, dawka insuliny, kontrola metaboliczna i mikroalbuminuria.

Ocena czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń w dobowym rytmie nadciśnienia tętniczego i występowania mikroalbuminurii u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 [3], która obejmowała 2105 dzieci z 195 centrów pediatrycznych w Niemczech i w Austrii, wykazała, że u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 ciśnienie tętnicze jest wyższe, zaś spadek ciśnienia w nocy (zarówno skurczowego, rozkurczowego, jak i średniego) jest znamiennej niż u dzieci bez cukrzycy. Na profil ciśnienia tętniczego u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 wpływały: wiek, czas trwania choroby, płeć, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) oraz dawka insuliny. Autorzy dowiedli również, że obniżenie nocnego ciśnienia zależało od wieku, płci żeńskiej i wartości HbA_{1c}. Występowaniu mikroalbuminurii towarzyszy wyższe nocne ciśnienie rozkurczowe.

Autorzy wnioskują więc, że istnieje zależność między czynnikami metabolicznymi a zmianami ciśnienia tętniczego u dzieci charakteryzujących się krótkim czasem trwania cukrzycy typu 1. Wzrostowi ciśnienia w nocy, z kolei, towarzyszy wzrost ryzyka rozwoju powikłań dotyczących małych naczyń.

Problem nadciśnienia u chorych na cukrzycę typu 1 dotychczas opracowano w niewielkim stopniu, w związku z czym każda praca traktująca o tym zagadnieniu jest niezwykle cenna.

Cukrzyca to heterogenna grupa chorób charakteryzujących się podwyższonym stężeniem glukozy we krwi. Cukrzyca typu 1 rozwija się wskutek dysfunkcji komórek β i bezwzględnego niedoboru insuliny. Natomiast cukrzyca typu 2, stanowiąca ponad 90% wszystkich przypadków cukrzycy, cechuje się insulinoopornością oraz zaburzoną wydzielaniem insuliny. Na rozwój cukrzycy, zarówno typu 1, jak i typu 2, wpływają czynniki genetyczne i środowiskowe, w tym otyłość.

Patogeneza rozwoju powikłań cukrzycy nie jest w pełni poznana. Jednak czynnikiem o dużym znaczeniu w rozwoju powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii, i to zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i typu 2, jest insulinooporność. Hiperglikemia to najważniejszy czynnik biorący udział w rozwoju powikłań dotyczących małych naczyń. Bierze ona udział również w rozwoju powikłań o charakterze makroangiopatii u chorych na cukrzycę typu 1. Znaczenie hiperglikemii w patogenezie powikłań dotyczących dużych naczyń krwionośnych dla niektórych badaczy pozostaje dyskusyjne.

Analiza ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 1 i 2, obejmująca 173 oso-

by chore na cukrzycę typu 1, 834 osoby chore na cukrzycę typu 2 oraz 1294 zdrowe osoby w wieku 45–64 lat, wyjściowo bez schorzeń układu sercowo-naczyniowego [4], wykazała, że w czasie 18-letniej obserwacji zmarło 86 chorych na cukrzycę typu 1, 567 osób chorych na cukrzycę typu 2 oraz 252 osoby bez cukrzycy. Współczynnik umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosił 23,1 na 1000 osobolat u chorych na cukrzycę typu 1, 35,3 na 1000 osobolat u chorych na cukrzycę typu 2 oraz 4,6 na 1000 osobolat u osób z grupy kontrolnej. Ryzyko zgonu u mężczyzn chorych na cukrzycę typu 1 było 3,6 razy większe, a u kobiet — 13,3 razy większe niż u osób bez cukrzycy. Ryzyko zgonu u mężczyzn chorych na cukrzycę typu 2 było 3,3 razy większe, a u kobiet dotkniętych cukrzycą typu 2 — 10,1 razy większe niż u osób bez cukrzycy. Ponadto wykazano, że wzrost wartości HbA_{1c} o 1% powoduje zwiększenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 52,3% u chorych na cukrzycę typu 1 i o 7,5% u chorych na cukrzycę typu 2.

Reasumując, zarówno wpływ cukrzycy typu 1, jak i typu 2 na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych okazuje się podobny. Hiperglikemia natomiast stanowi czynnik zwiększający ryzyko rozwoju śmiertelnych powikłań z przyczyn sercowo-naczyniowych w większym stopniu w grupie osób chorych na cukrzycę typu 1 niż wśród chorych na cukrzycę typu 2.

Wykazano ponad wszelką wątpliwość, że zespół metaboliczny zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Osoby, u których rozpoznano ten zespół, cechuje większe ryzyko rozwoju choroby wieńcowej oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [5].

W tym aspekcie przeprowadzono badanie, w którym oszacowano całkowite ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej u osób charakteryzujących się obecnością zespołu metabolicznego. Aby przeprowadzić to bardzo ciekawe badanie, autorzy znaleźli grupę osób, u których zespół metaboliczny rozpoznawali zgodnie z klasyfikacją *National*

Cholesterol Education Panel (NCEP)/Adult Treatment Panel III (ATP III) (czyli w przypadku obecności 3 z 5 następujących kryteriów: 1) obwód talii ≥ 102 cm u mężczyzn i ≥ 88 cm u kobiet; 2) stężenie triglicerydów $\geq 1,69$ mmol/l, stężenie cholesterolu frakcji HDL $\geq 1,04$ mmol/l u mężczyzn i $\geq 1,29$ mmol/l u kobiet; 4) ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mm Hg lub terapia lekami przeciwnadciśnieniowymi; 5) glikemia na czczo $\geq 5,6$ mmol/l). Autorzy włączyli do badania 4293 osoby w wieku 20–79 lat. U 3034 udało się im przeprowadzić trwającą 10 lat obserwację i skompletować wyniki badań. Zespół metaboliczny występował u 32% badanych. Autorzy określili ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, odpowiednio, jako małe ($< 6\%/10$ lat), umiarkowane ($6\text{--}10\%/10$ lat), umiarkowanie duże ($10\text{--}20\%/10$ lat) oraz duże ($> 20\%/10$ lat). Oszacowali ryzyko rozwoju choroby wieńcowej w ciągu 10 lat (tab. 1).

Spośród wspomnianych 32% osób, u których rozpoznano zespół metaboliczny, małe ryzyko rozwoju choroby wieńcowej dotyczyło 38,5 pacjentów (aż 79,7% w grupie osób bez zespołu metabolicznego). Ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej u osób z zespołem metabolicznym było 9,69 razy (95% CI 7,53–12,45) większe niż u osób bez zespołu metabolicznego; po skorygowaniu danych wzrost ryzyka wynosił 6,05 (95% CI 4,61–7,93).

Ryzyko rozwoju choroby wieńcowej jest większe u mężczyzn niż u kobiet. Ryzyko to zwiększa się z wiekiem badanych. Jest szczególnie wysokie u osób, u których jedną ze składowych zespołu metabolicznego jest cukrzyca, a z kolei mniejsze, gdy w skład zespołu metabolicznego nie wchodzi cukrzyca.

Praca ta jednoznacznie dowodzi, że obecności zespołu metabolicznego towarzyszy ogromny wzrost ryzyka rozwoju choroby wieńcowej. To spostrzeżenie ważne z poznawczego i praktycznego punktu widzenia. Należy szybko rozpoznawać i intensywnie leczyć składowe zespoły metabolicznego.

Tabela 1. Ryzyko choroby niedokrwiennej serca zależnie od obecności zespołu metabolicznego (wg [5])

Ryzyko (%)	Chorzy z zespołem metabolicznym	Chorzy bez zespołu metabolicznego
Małe	38,5	79,7
Umiarkowane	8,5	6,3
Umiarkowanie duże	15,8	8,2
Duże	3,5	0,9
Cukrzyca/choroby układu sercowo-naczyniowego	33,7	4,9

Tabela 2. Ryzyko zgonu w zależności od wpływających na nie czynników (wg [6])

Czynnik ryzyka	Ryzyko zgonu	95% CI
Wiek	1,78	1,44–2,20
Stężenie HbA _{1c}	1,18	0,95–1,46
Wskaźnik talia/biodra	1,32	1,14–1,52
Ciśnienie tętnicze	1,33	1,13–1,58
Cholesterol frakcji nie-HDL	1,33	1,12–1,60
Mikroalbuminuria	2,39	1,19–4,78
Neuropatia obwodowa	1,88	1,06–3,35
Neuropatia autonomiczna	2,40	1,32–4,36

CI (*confidence interval*) — przedział ufności; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości

Obecności cukrzycy typu 1 towarzyszy 3–4-krotny wzrost śmiertelności w porównaniu z populacją ogólną. Istnieje wiele czynników zwiększających to ryzyko w sposób znamieny. Insulinooporność, wzrost stężenia triglicerydów, wzrost stosunku talia/biodra oraz wzrost albuminurii wiążą się ściśle ze wzrostem ryzyka pojawienia się powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 1. Powikłania te, z kolei, stanowią główną przyczynę zgonów w tej grupie chorych.

Autorzy badania [6] przeanalizowali wpływ czynników ryzyka na śmiertelność u chorych na cukrzycę typu 1 (51% mężczyzn i 49% kobiet) z 16 krajów Europy. Dane na temat śmiertelności tej grupy zbierali przez 7 lat.

Na podstawie swojej obserwacji stwierdzili, że śmiertelność ogólna w badanej grupie wynosiła 5 na 1000 osobolat (15–61 lat, średnia 33 lata). W czasie obserwacji spośród 2787 osób zmarły 102. Ryzyko zgonu zależało od kilku czynników, co przedstawiono w tabeli 2.

Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy wnioskuje, że całkowite ryzyko zgonu oraz ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest większe u chorych na cukrzycę typu 1 i w szczególności zależy od: wieku, współczynnika talia/biodro, ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu frakcji nie-HDL. Wzmocnionym ryzykiem obciążone są szczególnie osoby, u których występuje mikroalbuminuria oraz neuropatia.

Powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów chorych na cukrzycę typu 2. Ryzyko zgonu w tej grupie jest co najmniej 2-krotnie większe niż w populacji ogólnej. Należy podkreślić, że chorobowość z powodu powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 jest główną przyczyną absencji chorobowej i związanych z tym kosztów. Całkowity, bezpośredni koszt leczenia cukrzycy w 8 krajach europejskich

szacuje się na poziomie 29 miliardów euro. Preliminując to, na jednego chorego przypada koszt 2834 euro. W Stanach Zjednoczonych średni koszt przypadający na osobę chorą na cukrzycę to 13 243 dolary w porównaniu z kosztami poniesionymi na osobę bez cukrzycy wynoszącymi 2 560 dolarów. Należy w tym miejscu dodać, że interwencjom terapeutycznym poprawiającym jakość życia chorych ogólnie towarzyszy wzrost kosztów leczenia.

American Diabetes Association (ADA) rekomenduje stosowanie wieloczynnikowego postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2, zwracając uwagę na ścisłą kontrolę glikemii i intensywne leczenie schorzeń, które są czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

W najnowszym badaniu [7] oceniono efektywność kosztową intensywnego leczenia w stosunku do leczenia konwencjonalnego po 8 latach. Badanie przeprowadzono wśród pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 powikłaną mikroalbuminurią z grupy STENO 2.

Autorzy określili u badanych przewidywany czas przeżycia (QALE, *quality-adjusted life expectancy*) oraz bezpośredni koszt leczenia w obu badanych grupach. Wykazano, że intensywnemu leczeniu towarzyszy wzrost przewidywanego czasu przeżycia w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym. Różnica dotycząca zakresu czasu przeżycia wynosiła 1,9 roku na korzyść leczenia intensywnego. Koszt terapii w grupie leczonej intensywnie był z kolei wyższy o 4200 euro w stosunku do leczonych konwencjonalnie. Przyczyną wzrostu tych kosztów było zwiększone zużycie leków oraz konieczność przeprowadzenia większej liczby konsultacji lekarskich.

Po przeprowadzeniu badań autorzy doszli do wniosku, że leczenie intensywne jest bardziej efektywne pod względem kosztów niż konwencjonalne, mimo wykazanej różnicy dotyczącej zakresu poniesionych kosztów. Należy

żyć nadzieję, że decydenci w Polsce dojdą do podobnych wniosków.

Określenie ryzyka sercowo-naczyniowego ma ogromne znaczenie dla określenia strategii terapeutycznej. W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań w tym względzie, między innymi *Framingham Study*, *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) i DECODE. W badaniach tych chorzy na cukrzycę stanowili jedną z analizowanych podgrup.

Dokładnie chorych na cukrzycę zbadano pod tym względem w *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). U chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, w wieku do 65 lat, ustalając: wartość HbA_{1c} i czas trwania cukrzycy, ciśnienie tętnicze, fakt palenia lub niepalenia tytoniu, stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji HDL, określono 10-letnie ryzyko zawału, udaru mózgu i choroby układu sercowo-naczyniowego [8].

Autorzy postanowili określić 5-letnie ryzyko wystąpienia pierwszego incydentu zakończonego lub niezakończzonego zgonem z powodu choroby układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę typu 2 zależnie od wartości HbA_{1c} i innych parametrów klinicznych.

Badaniem objęto 11 646 kobiet i mężczyzn w wieku 18–70 lat ze Szwedzkiego Narodowego Rejestru Cukrzycy. U badanych wystąpiły 1482 pierwsze incydenty w czasie 18 342 osobolat. Autorzy wykazali, że 5-letnie ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, określone na podstawie wartości HbA_{1c}, wynosiło $12,0 \pm 7,5\%$. Badacze podkreślają, że ryzyko przekraczające 10% stwierdzono u aż 54% badanych.

We wnioskach autorzy zwracają uwagę, że określenie 5-letniego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych przy użyciu wartości HbA_{1c} u chorych na cukrzycę typu 2 w wieku poniżej 70 lat jest metodą prostą przy jednoczesnej dużej przydatności klinicznej.

Jest to doniesienie bardzo wartościowe pod względem praktycznym.

LECZENIE

Towarzystwa diabetologiczne w wielu krajach przygotowują wytyczne, których celem jest zapobieganie rozwojowi cukrzycy oraz jej późnym powikłaniom. Przygotowane opracowania są bardzo często trudne do realizacji.

Autorzy jednego z obecnie prowadzonych w tym zakresie badań ocenili wyrównanie czynników ryzyka progresji cukrzycy u chorych objętych opieką lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) w Holandii [9]. Autorzy

objęli badaniem 3029 chorych na cukrzycę typu 2 pozostających pod opieką lekarzy POZ. Badanych obserwowano przez rok.

Voorham i wsp. [9] stwierdzili, że wyjściowo u badanych stosowano: leki obniżające ciśnienie, leki wpływające na gospodarkę lipidową i leki obniżające glikemię odpowiednio w 63%, 31% i 80% przypadków. Bez leczenia, mimo wysokich wartości ciśnienia, występowania zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej, pozostało odpowiednio 58%, 71% i 21% chorych. Po roku obserwacji leczenie przeciwcukrzycowe, przeciwlipidowe i hipoglikemizujące rozpoczęto u odpowiednio 22%, 16% i 36% chorych.

Mimo leczenia złe wyrównanie ciśnienia tętniczego stwierdzono u 52%, złe wyrównanie zaburzeń lipidowych — u 81%, a złe wyrównanie gospodarki węglowodanowej — u 43% chorych. Zgodnie z tym autorzy wnioskuje, że mimo niedostatecznego wyrównania wymienionych wyżej zaburzeń lekarze POZ nie podejmowali decyzji o intensyfikacji leczenia. Satisfakcjonowały ich uzyskane wyniki mocno odbiegające od zaleceń.

Przyspieszony rozwój zmian miażdżycowych dotyczy aż ponad 80% chorych na cukrzycę typu 2. Rozwój tych zmian prowadzi, z kolei, do wzrostu ryzyka chorobowości i śmiertelności u chorych na cukrzycę typu 2. Występowanie hiperglikemii, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych czy też otyłości trzewnej tylko częściowo tłumaczy 2–4-krotny wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę. We wcześniejszych badaniach sugerowano, że insulinooporność, zaburzenia czynności śródbłonna oraz subkliniczny stan zapalny odgrywają kluczową rolę w rozwoju tych powikłań.

Postępowanie terapeutyczne, które obejmuje leczenie polegające na poprawie insulino-wrażliwości oraz czynności śródbłonna i zmniejszeniu stanu zapalnego, może wywierać dodatkowy korzystny wpływ.

Intensywna insulinoterapia, prowadząca do uzyskania normoglikemii, wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu i poprawą jakości życia u leczonych. W badaniach przeprowadzonych u chorych na cukrzycę typu 1 potwierdzono tę tezę. Tiazolidinediony oraz antagoniści układu reninowo-angiotensynowego to grupy leków, które również zmniejszają ryzyko wystąpienia powyższych powikłań.

W jednym z badań [10] oceniono zależność między kontrolą glikemii, reaktywnością naczyń a stanem zapalnym u chorych na cukrzycę typu 2.

Autorzy przebadali 30 chorych na cukrzycę typu 2. W leczeniu stosowano intensywną insulinoterapię (u 12 pacjen-

tów stosowano ciągle podskórny wlew insuliny, zaś u 18 — system wielokrotnych wstrzyknięć). Następnie chorych podzielono na leczonych pioglitazonem (45 mg/d.) i ramiprilem (10 mg/d.) oraz otrzymujących placebo przez 36 tygodni.

Autorzy we wszystkich grupach wykazali istotne obniżenie odsetka HbA_{1c} z 9% do 7% i glikemii na czczo ze 190 mg/dl do 128 mg/dl. U chorych leczonych dodatkowo pioglitazonem lub ramiprilem poprawiła się czynność śródbłonna naczyń. U leczonych pioglitazonem stwierdzono także wzrost, zależnej od śródbłonna, aktywności wazodylatacyjnej naczyń. W grupie leczonych ramiprilem, z kolei, zaobserwowano niezależny od śródbłonna wzrost aktywności wazodylatacyjnej naczyń. U leczonych pioglitazonem obniżyły się stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i triglicerydów oraz wzrosło stężenie adiponektyny. Ramipril obniżał stężenie endoteliny 1.

W ostatnich 10 latach znacznie poprawiły się wyniki leczenia chorych, u których rozpoznano ostry zespół wieńcowy. Niestety, wyniki leczenia chorych z cukrzycą i zespołem wieńcowym nie uległy istotnej poprawie. W przeprowadzonych metaanalizach wykazano, że u chorych na cukrzycę terapia lekami przeciwwzlepnyimi daje gorsze wyniki niż u chorych bez cukrzycy, u których obserwuje się stabilną chorobę wieńcową.

Wspomniane wyżej zależności zbadano u pacjentów, u których rozpoznano niestabilną chorobę wieńcową [11]. Autorzy poddali retrospektywnej analizie 2499 chorych, u których rozpoznano ostry zespół wieńcowy. W grupie badanej porównali ryzyko zgonu w zależności od stosowanej farmakoterapii u chorych na cukrzycę oraz bez cukrzycy. Wykazano, że u osób bez cukrzycy stosowanie kwasu acetylosalicylowego powoduje zmniejszenie śmiertelności ogólnej o 48%. U chorych na cukrzycę, z kolei, stosowanie tego leku nie obniżyło ryzyka zgonu. Sugeruje to, że u chorych na cukrzycę stosowanie kwasu acetylosalicylowego jest mniej efektywne niż u osób bez cukrzycy.

Na podstawie badań wywnioskowano, że kwas acetylosalicylowy jest mniej efektywny w leczeniu chorych na cukrzycę niż pacjentów bez cukrzycy. To bardzo interesująca publikacja, mimo że autorzy nie wypowiadają się na temat efektywności stosowania innych leków przeciwwzlepnych u chorych na cukrzycę, co również mogłoby się okazać istotne.

U wielu pacjentów leczonych statynami występują objawy choroby wieńcowej lub jej nawrót, mimo obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL. Choroba wieńcowa charakteryzuje się zaburzeniami czynności śródbłonna,

występowaniem otyłości lub cukrzycy typu 2 czy też insulinooporności. Schorzenia towarzyszące stanowią ogniwo łączące zaburzenia czynności śródbłonna i insulinooporność. Wpływ statyn na insulinooporność jest dyskusyjny. Simwastatyna i atorwastatyna poprawiają insulinowrażliwość u chorych na cukrzycę. Wykazano także, że simwastatyna nie zmienia lub nie nasila insulinooporności u pacjentów, u których rozpoznano zespół metaboliczny, i u chorych na cukrzycę typu 2. Lipofilne statyny (w dużych dawkach) wpływają niekorzystnie na wydzielanie insuliny i nasilają insulinooporność. Wykazano także, że statyny w dużych dawkach zwiększają ryzyko rozwoju cukrzycy. Adiponektyna jest produkowana przez adipocyty. U ludzi jej stężenie ujemnie koreluje z insulinoopornością. W badaniach wykazano, że fenofibrat oraz kandesartan zwiększają stężenie adiponektyny oraz insulinowrażliwość, nie powodując zmian wartości BMI. Adiponektyna jest ważnym czynnikiem łączącym zmiany metaboliczne, zapalne i miażdżycę. Wykazano, że u osób przyjmujących 20 mg simwastatyny nastąpiły obniżenie stężenia adiponektyny oraz zwiększenie insulinooporności.

Współcześni autorzy w jednej z prac [12] ocenili wpływ simwastatyny na stężenie adiponektyny i insulinowrażliwość u chorych ze współistniejącą hipercholesterolemią.

Badacze ci, metodą podwójnie ślepej próby, przeprowadzili randomizowane, kontrolowane placebo, równoległe badanie chorych w podobnym wieku, tej samej płci i z porównywalnym BMI. Placebo przyjmowało 32 chorych, zaś odpowiednio: 30, 32, 31 i 31 chorych otrzymywało: 10, 20, 40 i 80 mg simwastatyny przez 2 miesiące.

Koh i wsp. [12] wykazali, że podaż 10, 20, 40 i 80 mg simwastatyny obniża stężenia: cholesterolu całkowitego — odpowiednio o 27%, 25%, 37% i 38%, cholesterolu frakcji LDL — o 39%, 38%, 52% i 54%, adiponektyny — o 24%, 30%, 36% i 42% oraz poprawia przepływ krwi przez naczynia o 68%, 40%, 49% i 63%. Po 2 miesiącach leczenia simwastatyna obniża stężenie adiponektyny odpowiednio o: 4%, 12%, 5% i 10%, nasilając jednocześnie insulinooporność o odpowiednio: 5%, 8%, 6% i 6%.

Po przeprowadzeniu badań autorzy wnioskują, że simwastatyna poprawia, zależną od śródbłonna, rozszerzalność naczyń. Obniża jednocześnie stężenie adiponektyny i nasila insulinooporność i to niezależnie od dawki leku.

Przerost lewej komory serca jest czynnikiem manifestującym przedkliniczną postać choroby układu sercowo-naczyniowego, zwiększającym ryzyko wystąpienia zawału serca, udaru mózgu oraz zgonu z powodu powikłań

sercowo-naczyniowych u chorych na nadciśnienie tętnicze i chorobę wieńcową. W badaniu *Framingham* wykazano, że stwierdzany w badaniu EKG przerost lewej komory serca wiąże się z 2-krotnym wzrostem ryzyka śmierci.

W badaniach nad stosowaniem leków obniżających ciśnienie tętnicze rzadko przedmiotem obserwacji były zmiany przerostu lewej komory serca obserwowane w zapisie EKG. Tym niemniej w badaniach *Heart Outcomes Prevention Education (HOPE)* i *Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE)* wykazano, że inhibitor konwertazy angiotensyny, taki jak ramipril, oraz antagonistą receptorów AT₁ — losartan powodują regresję przerostu lewej komory serca, i to w sposób bardziej efektywny niż inne leki, które nie wpływają bezpośrednio na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Z przeprowadzonych badań wynika, że antagoniści układu RAA wywierają specyficzny efekt kardioprotekcyjny przekraczający efekt wynikający z obniżenia ciśnienia tętniczego. Natomiast nie można odpowiedzieć na pytanie, czy antagoniści RAA zapobiegają rozwojowi przerostu lewej komory u chorych z jej wyjściowo prawidłową masą.

W najnowszych badaniach [13] postanowiono wyjaśnić, czy rozwój przerostu lewej komory serca zależy od stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Badanie przeprowadzono u 816 chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (chorzy objęci badaniem *Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT)*), którzy wyjściowo w badaniu EKG nie wykazywali cech przerostu lewej komory. Chorzy ci w badaniu przeprowadzonym metodą ślepej próby przyjmowali trandolapril (2 mg/d.) lub inny lek, ale nie z grupy inhi-

bitorów konwertazy angiotensyny. Leczenie prowadzono tak, by ciśnienie uległo obniżeniu do mniej niż 130/80 mm Hg.

Ostatecznie przerost lewej komory stwierdzono u 413 spośród 423 chorych leczonych trandolaprilem (31%) i u 131 z 376 (8,2%) poddanych terapii innymi lekami (ryzyko względne [OR, *odds ratio*] = 0,34, 95% CI 0,18–0,65; *p* = 0,0012; skorygowane OR = 0,35; 95% CI 0,18–0,68; *p* = 0,0018). Jednocześnie autorzy wykazali, że wysokość zespołów QRS jest mniejsza u leczonych trandolaprilem.

Autorzy wnioskują, że inhibitory konwertazy angiotensyny w specyficzny sposób chronią chorych przed rozwojem przerostu lewej komory serca, niezależnie od wpływu obniżającego ciśnienie tętnicze. Ponieważ przerost lewej komory serca jest silnym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze, inhibitory konwertazy angiotensyny mogą być lekami z wyboru w tej grupie pacjentów.

PODSUMOWANIE

Cukrzyca to plaga początku XXI wieku. Jest definiowana jako grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się występowaniem hiperglikemii. Występująca u chorych na cukrzycę hiperglikemia i inne zaburzenia metaboliczne prowadzą do rozwoju zaburzeń czynności oraz niewydolności wielu narządów. Rozwijające się późne powikłania cukrzycy pogarszają jakość życia oraz istotnie skracają przeżycie chorych.

W przedstawionym opracowaniu podsumowano najnowszą wiedzę na temat patogenezы i leczenia powikłań o charakterze makroangiopatii u chorych na cukrzycę.

PIŚMIENNICTWO

1. Wild S., Roglic G., Greek A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the Year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
2. Wannamethee S.G., Sattar N., Rumley A. i wsp. Tissue plasminogen activator, von Willebrand factor, and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2008; 31: 995–1000.
3. Dost A., Klinkert C., Kapellen T. i wsp. Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles. *Diabetes Care* 2008; 31: 720–725.
4. Juutilainen A., Lehto S., Ronnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care* 2008; 31: 714–719.
5. Ghandehari H., Lopez V.A., Barboza M.G., Wong N.D. Global coronary heart disease risk assessment of individuals with the metabolic syndrome in the U.S. *Diabetes Care* 2008; 31: 1405–1409.
6. Soedamah-Muthu S.S., Chaturvedi N., Witte D.R. i wsp. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe. *Diabetes Care* 2008; 31: 1360–1366.
7. Gede P., Valentine W.J., Palmer A.J. i wsp. Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1510–1515.
8. Cederholm J., Eeg-Olofsson K., Eliasson B. i wsp. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 2038–2043.
9. Voorham J., Haaijer-Ruskamp F.M., Stolk R.P., Wolffenbuttel B.H.R., Denig P. Influence of elevated cardiometabolic risk factor levels on treatment changes in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 501–503.
10. Fernandez M., Triplitt C., Wajsborg E. i wsp. Addition of pioglitazone and ramipril to intensive insulin therapy in type 2 diabetic patients improves vascular dysfunction by different mechanisms. *Diabetes Care* 2008; 31: 121–127.
11. Cubbon R.M., Gale C.P., Rajwani A. i wsp. Aspirin and mortality in patients with diabetes sustaining acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2008; 31: 363–365.
12. Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. i wsp. Simvastatin improves flow-mediated dilation but reduces adiponectin levels and insulin sensitivity in hypercholesterolemic patients. *Diabetes Care* 2008; 31: 776–782.
13. Ruggenenti P., Iliev I., Costa G.M. i wsp. Preventing left ventricular hypertrophy by ACE inhibition in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1629–1634.